

(19)日本特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-277132

(43)公開日 平成10年(1998)10月20日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 J 1/05
B 6 5 D 30/22
81/32

識別記号

F I

A 6 1 J 1/00
B 6 5 D 30/22
81/32

3 5 1 A
C
D

審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全9頁)

(21)出願番号

特願平9-102759

(22)出願日

平成9年(1997)4月4日

(71)出願人 390003263

株式会社新素材総合研究所
東京都世田谷区大原2丁目21番13号

(72)発明者 本林 博志

東京都新宿区矢来町52番地

(72)発明者 志知 宏幸

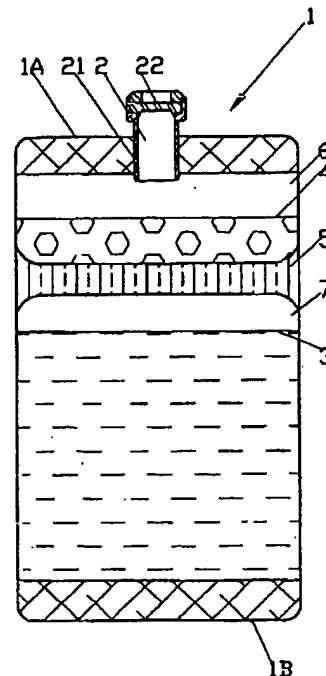
東京都板橋区坂下1-11-3-603

(54)【発明の名称】 医療用容器

(57)【要約】

【目的】 腎障害、下痢、嘔吐等の生じることがなく、また投与時のPH値も高く維持できる輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存剤等の医療用剤が充填された医療用容器を提供。

【構成】 可撓性壁を有する樹脂素材からなり且つ排出口を具備し、内部に母液とPH調整剤とが分けて充填される医療用容器であって、上記母液とPH調整剤とは隔壁シール部で隔壁されたそれぞれの収納室に充填され、上記隔壁シール部は使用時に少なくとも一部を剥離開放しうるピールシール部で形成され、また、上記母液中には負電解質成分が陽電解質成分に対して2~35mEq/Lの範囲(但し、分解性の負電解質成分或いは陽電解質成分を除く。)で過剰に含有され、且つPH調整剤として重炭酸塩が含有されていることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】可撓性壁を有する樹脂素材からなり且つ排出口を具備し、内部に母液とPH調整剤とが分けて充填される医療用容器であって、

上記母液とPH調整剤とは隔離シール部で隔離されたそれぞれの収納室に充填され、上記隔離シール部は使用時に少なくとも一部を剥離開放しうるピールシール部で形成され、また、上記母液中には負電解質成分が陽電解質成分に対して2~35mEq/Lの範囲(但し、分解性の負電解質成分或いは陽電解質成分を除く。)で過剰に含有され、且つPH調整剤として重炭酸塩が含有されていることを特徴とする医療用容器。

【請求項2】上記母液が輸液成分又は透析液成分であり、上記母液のPH値が5.5以下であり、上記母液に上記PH調整剤を溶解したときのPH値が6.5~8.0となることを特徴とする請求項1記載の医療用容器。

【請求項3】上記母液の輸液剤成分は更に複数の収納室に区分されて収納されていることを特徴とする請求項3記載の医療用容器。

【請求項4】上記母液及びPH調整剤が蒸気滅菌処理されていることを特徴とする請求項1~3の何れかに記載の医療用容器。

【請求項5】脱酸素剤と共にガスバリアー性包装体に密封包装されていることを特徴とする請求項1~4の何れかに記載の医療用容器。

【請求項6】上記PH調整剤が充填される収納室は乾燥剤と共に水蒸気バリアー性包装体に密封包装されていることを特徴とする請求項1~5の何れかに記載の医療用容器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、柔軟な可撓性壁を有する樹脂製容器であって、輸液、透析液、臓器保存液等を収納した医療用容器に関するものであり、特に、患者への適用に際して従来から問題となっている電解質異常、例えば、肝障害者等に見られるアシドーシス症状の緩和や輸液時の嘔吐、悪寒等を軽減することができる輸液、透析液、臓器保存液等を提供すると共に、これ等の主要成分の保存性を高めることができる医療用容器に関するものである。

【0002】

【従来の技術】最近、輸液、透析液及び臓器保存液の医療用関係の電解質溶液等は柔軟な樹脂製の容器に充填されて提供されている。このような医療用容器には二枚の樹脂シートを重ね互いの周縁を熱シールして成形したもの、射出成形したもの、ブロー成形したもの等がある。また医療用容器には排出口が形成され、医療用容器が輸液容器であれば排出口には点滴針等が刺通される。また高カロリー輸液用剤が充填された医療用容器においては、二室に分割した容器が提案されている(特開昭63

-19149号公報)。高カロリー輸液用剤中には糖類とアミノ酸とが含まれるものがあり、かかる医療用容器ではこれらの溶液を別々の室に収納している。これは、糖類とアミノ酸と一緒にして高圧蒸気滅菌処理すると、メイラード反応により変色を起こすからである。このような医療用容器の互いに隣接する室と室とは隔離シール部により隔離され、隔離シール部は室を外側から押圧して室内を昇圧したときに剥離開放しうるようになっている。従って、製造時及び保存時は糖類溶液とアミノ酸溶液とは区別して収納され、その使用の際には、容器本体を圧迫するだけで容易に両液を混ぜ、完全な糖類-アミノ酸溶液からなる高カロリー輸液用剤を提供できるようになっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の医療用容器は以下の点で問題が見られる。医療用剤である頻用電解質維持液用剤、血漿增量剤及び高カロリー輸液用剤には電解質を添加するが、必ずしも血漿その他の体液とほぼ同様な組成の電解質を添加してはいない。例えば、血漿中には、重炭酸イオン及び炭酸ガスが含まれるにも拘わらず、かかる輸液剤には添加されない。かかる輸液剤中には重炭酸イオンの負イオンの量に替えて塩素イオンが余分に添加される。これは、輸液剤中の重炭酸イオンを入れると、蒸気滅菌中及び保存中に炭酸ガスに分解し、輸液剤を負イオンの少ないアルカリ性溶液に変えてしまうからである。例えば、血漿中の電解質量に合わせた電解質維持液、即ち、ナトリウムイオンが13.5mEq/L及びその他の陽イオンが25mEq/Lで、クロールイオンが9.0mEq/L、重炭酸イオン2.5mEq/L、及びリングル及び蛋白質によるその他の負イオンが4.5mEq/Lとして輸液剤を調整し、プラスチックの医療用容器に収納した場合、これを蒸気滅菌すると、PH値が7.4の正常値から急激にPH値8近くまで上昇する。また、蒸気滅菌しなくとも、かかる医療用容器を長期間保存したものは徐々にPH値の上昇がみられた。

【0004】そこで、従来、重炭酸イオン2.5mEq/Lに代わる負イオンとしてクロールイオンを過剰に加えている。しかし、かかる医療用剤は体内でクロール過剰によるアシドーシスが生じる。また、かかるクロールのアシドーシスを解消するため、現在、重炭酸イオンの代わりに体内での分解可能なアセテートイオン或いはラクテートイオンが用いられている。しかしながら、アセテート等を用いた場合、アセテート等は直ぐに体内で分解されない患者、例えば肝障害のある患者がいるため、患者の体内はアシドーシスの傾向が見られる。また、重炭酸イオンをかかるクロールイオン及び有機酸イオンで置き換えた場合には、血漿中のPH値が7.2~7.4であるのに対し、輸液剤中のPH値は6.0以下となりバランスを崩す弊害も生じてしまう。

【0005】このため、最近、重炭酸イオンを含めた輸液剤の容器も種々提案されている。例えば、重炭酸水素ナトリウム12.6gを常温で注射用水に溶解して1Lとし、除菌フィルタでろ過した後に、内容200mLのポリエチレン製輸液バッグに分注し、密封した後、高圧蒸気滅菌し、かかるバックを常温に冷却し、内層／低密度ポリエチレン、中間層／エチレン・ビニルアルコール共重合体及び外層／二軸延伸ナイロンの積層体からなるガス非透過性包装体内に炭酸ガス発生型脱酸素剤と共に収納、密封したものが提案されている（特開平6-339512号公報）。これは、脱酸素剤から炭酸ガスを発生させ、かかるガスを利用して輸液剤中の重炭酸イオンを長期間安定に保存しようとするものである。しかし、かかる脱酸素剤を用いたものでは、その脱酸素剤の機能が一定に得られれば問題はない。例えば、過剰に輸液剤中に炭酸ガスが流入すれば、重炭酸イオン／炭酸ガス=20:1の濃度を守ろうとするため、炭酸ガス過剰により、重炭酸イオンも過剰に輸液剤中に存在するおそれが生じ、危険な電解質異常を起こす恐れがある。一方、脱酸素剤による炭酸ガスの供給が不完全であれば、長期保存が不可能であることは明らかである。即ち、包装体等にピンホール等があれば重大な支障を来す。

【0006】また、最近、糖類、例えは、グルコース、フルクトース、キシリトース、ソルビトース等が1～50重量%の範囲で含まれる栄養輸液剤がある。更にはアミノ酸等も添加されている。透析液や保存液においてもこのような糖類が添加されている。しかし、このような糖類が添加された医療用剤のPH値が6.0を上回れば、医療用容器に充填して蒸気滅菌した場合、液剤中の糖類が直ぐに変色したり、また保存期間中に変色したりすることがある。このため、PH値を5.5以下、特に、5.0以下に維持して医療用剤等を調整して医療用容器に収納し、滅菌処理を行っている。しかしながら、PH値を5.5以下に、特にPH値を5.0以下にした医療用剤を提供すると、投与患者又は適用患者が下痢、嘔吐、腎障害等を起こす原因となり、患者に軽度の負担、場合によっては重度の負担がかかることがある。尚、このようなPH値での溶液に、重炭酸イオン等を入れると、短時間で分解を起こしてしまう。

【0007】従って、本発明は、アシドーシス等の電解質異常等を起こすことのない輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存剤等の医療用剤が充填された医療用容器を提供することを目的とする。本発明はまた、腎障害、下痢、嘔吐等の生じることがなく、また投与時のPH値も高く維持できる輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存剤等の医療用剤が充填された医療用容器を提供することを目的とする。本発明は更に、容器内に上記の好ましい医療用剤を安全で、確実に提供できる構造とした医療用容器を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、可撓性壁を有する樹脂素材からなり且つ排出口を具備し、内部に母液とPH調整剤とが分けて充填される医療用容器であつて、上記母液とPH調整剤とは隔離シール部で隔離されたそれぞれの収納室に充填され、上記隔離シール部は使用時に少なくとも一部を剥離開放しうるピールシール部で形成され、また、上記母液中には負電解質成分が陽電解質成分に対して2～35mEq/Lの範囲（但し、分解性の負電解質成分或いは陽電解質成分を除く。）で過剰に含有され、且つPH調整剤として重炭酸塩が含有されていることを特徴とする医療用容器を提供することにより、上記目的を達成したものである。

【0009】上記医療用容器は可撓性壁を有する。可撓性壁は撓むことにより医療用容器内の容積が容易に変化するものであれば良い。また、医療用容器壁は内容物の確認できる程度に透明性を有することが望ましい。容器内での薬剤の状態を確認する上で必要となるからである。上記医療用容器は樹脂素材からなり、インフレーションフィルム、チューブ、シート及びフィルムから成形したもの、押出成形、射出成形、又はプレー成形したものである。医療用容器の樹脂素材としてはポリオレフィン系樹脂、塩化ビニル、塩化ビニリデン系樹脂、ポリエステル系樹脂、ポリビニルアルコール系樹脂、ポリアクリルニトリル系樹脂、ポリアクリル酸系樹脂、ポリアミド系樹脂等の汎用樹脂である。また樹脂容器は単層又は多層で形成されていても良い。医療用容器内の薬剤と接触する最内層は、薬剤に影響を与えない、また溶出物が生じない樹脂層であることが望ましい。このような樹脂としては、ポリオレフィン系樹脂が望ましく、例えば、低、中、高一密度ポリエチレン、ポリプロピレン等の低級オレフィン樹脂等が挙げられる。また、医療用容器壁にはガスバリアー性層が形成されていることが望ましい。特に、酸素等を容易に透過しない層であることが望ましい。このようなガスバリアー性層としては、殆ど、又は全くガスを透過させないアルミニウム等の金属層や酸化珪素、酸化マグネシウム、酸化チタン等の無機蒸着層であり、またポリ塩化ビニリデン、ポリエステル、ナイロン、エチレン-ビニルアルコール共重合体、フッ素系樹脂等のようにガスバリアー性の高い樹脂層である。包装体におけるガスバリアー性層の酸素透過量は40cc*20μ/m²*day*atm（温度：20°C）以下、特に、30cc*20μ/m²*day*atm以下、また好ましくは5cc*20μ/m²*day*atm以下、更には1cc*20μ/m²*day*atm以下であることが望ましい。また、医療用容器の壁は内部の薬剤が確認できる程度に透明性を有することが望まれる。このため、ガスを全く透過させない侵れた機能を有する上記アルミニウム層等の金属層から成る壁は少なくとも一部においてその金属層が剥離可能に形成されていることが望ましい。かかる層を有した医療用

容器においては高圧蒸気滅菌時に内部の薬剤の熱による変質を十分に防止することができる。

【0010】上記医療用容器内には母液とPH調整剤とが分けて充填される。母液は輸液、透析液、臓器保存液に用いられる成分であり、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、クロール、リン等、その他の人体に存在する無機電解質、酢酸、乳酸、クエン酸等、その他の人体に存在する有機電解質等であり、また、電解質の他に糖類、アミノ酸、蛋白質、脂肪等のエネルギー、必要により生理活性物質、ビタミン等も含まれる。尚、母液は医療用容器に無菌的に充填しても良いが、医療用容器の収納室に液密収容した後、蒸気滅菌処理されたものであることが望ましい。かかる滅菌処理により、母液の滅菌が確実になされ、患者への安全な投与ができるからである。PH調整剤は、重炭酸塩を主成分とした上記電解質を構成する無機塩又は有機塩である。また、重炭酸塩の懸濁液或いは濃厚液でも良い。少なくとも高圧蒸気滅菌中或いは2~3年の長期保存中に20%を限度として重炭酸塩が炭酸ガスに消失しない状態で上記室に収納できればよい。また、これらのPH調整剤が母液に溶解したとき、本来の輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存液用剤が構成される。従って、本発明では母液中の電解質成分の一部がPH調整剤として分離して医療用容器に収納されることになる。従って、重炭酸塩としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等であることが望ましい。

【0011】上記母液とPH調整剤とは隔離シール部で隔離されたそれぞれの収納室に充填され、上記隔離シール部は該収納室内の昇圧等によって少なくとも一部を剥離開放しうるピールシール部で形成される。また医療用容器が一体ではなく、収納室は異なる容器を接合して、接合部にピールシール部が形成されていても良い。上記ピールシール部は弱シール部とも称され、外部から室或いは容器を圧迫し、内部が一定の昇圧状態になったときに剥離するシール部である。上記ピールシール部の剥離強度は、室内の圧が0.01~1.0Kgf/cm²、特に、0.05~0.5Kgf/cm²の昇圧で剥離する強度が望ましい。上記範囲を下回る強度であれば、製造、運搬、保存時等の隔離状態を保つための安全性に欠ける。上記範囲を上回る強度であれば、用時に室と室同士の連通操作を容易にできなくなるおそれがある。医療用容器の内層同士のピールシールの形成或いは完全密封シールを形成する場合に、これらを確実に異ならせて形成するためには、医療用容器の内層は異なる樹脂のブレンド物であることが望ましい。特に、異なる樹脂は、熱溶融開始温度、或いはピカッド軟化点が異なり、相溶性のあまりない樹脂ブレンド物からなることが望ましい。かかるブレンド物層を有することより、同一の内層で、完全な密封シール接着のシール温度条件設定が簡単にできる一方、ピールシール接着のシール温度条件

設定も簡単にできる。また、ピールシール接着に求められるシール強度、即ち、使用時の外力による易剥離性と、保存時に剥離が生じないシール強度との関係を厳密に設定することができる。即ち、内層に相溶性の異なる樹脂を溶融混合し、これをシート状に成形することによって、ミクロ的に熱接着性の異なる部分に分離した表面としたものである。そして、任意の温度におけるそのシートの表面相互のミクロ的な部分の熱溶融性を決めるこにより、シール強度の強弱を正確に付け、上記効果を容易に達成するものである。上記母液及びPH調整剤が収納される収納室には上記排出口が形成されている。輸液用或いは腹膜透析用の医療用容器であれば、排出口は点滴用等の針が刺通される構造となっている。また、その他に臓器保存液用の医療用容器であれば、通常のキャップ等で液密に閉じた排出口となっている。

【0012】上記負電解質成分とは、母液中で負イオンに電離しうる成分をいう。上記陽電解質成分とは、母液中で陽イオンに電離しうる成分をいう。分解性の負電解質成分とは、炭酸イオン又は炭酸及び重炭酸イオン又は重炭酸等のように溶液のPH値の影響により炭酸ガスとして溶液中から容易に分解喪失するものである。分解性の陽電解質成分とは、アンモニウムイオン又はアンモニア等のように溶液のPH値の影響でアンモニアガスとして溶液から容易に分解喪失するものである。上記母液には負電解質成分が陽電解質成分より過剰に充填され、PH値が酸性の溶液となっている。即ち、クロール、アセテート、ラクテート、蛋白質成分等の負イオン化する電解質成分のモル量は、ナトリウム、カリウム、蛋白質成分及びその他の陽イオン化する電解質成分のモル量より過剰に充填されて収納室に収納される。上記陽電解質成分に対する負電解質成分の過剰量は、2~35mEq/Lの範囲にある。通常、溶液中の負イオンと陽イオンとは電気的に等モル量であり、溶液中で負電解質成分が過剰量存在すれば、負電解質成分の過剰量は、大部分が解離しない状態であり、一部ナノ単位での解離差を生じてナノ単位での水素イオンと水酸基イオンとにアンバランスを生じさせてPH値に寄与している。従って、負電解質成分が過剰な母液はPH値を6.0以下の酸性に容易に設定できる。かかる過剰量の意義は更に、使用時にPH調整剤である重炭酸塩を混合したときにある。例えば、母液の負電解質成分の過剰量が5mEq/Lであり、これに30mEq/L相当量の重炭酸ナトリウムを添加すると、該過剰量の5mEq/Lは重炭酸ナトリウム中の一部のナトリウムと相殺され、かかる場合、母液のPH値が7.4近辺であれば、5mEq/Lに相当する重炭酸が炭酸ガスに変化して負イオンを消失させ、母液中の負イオンと陽イオンとのバランスを保つこととなる。従って、炭酸ガスの一部は、 $\{HCO_3^-\}/\{H_2CO_3\} = 2.0$ の状態で母液に存在すると共に、その他は外気に出で来る。また、重炭酸塩は母液、即ち輸液剤

中等に25mEq/L量として残り、PH値も7.4付近に一定にさせる。

【0013】本発明に係る医療用容器はかかる原理を利用したものである。即ち、PH調整剤として収納室に収納される重炭酸塩は、蒸気滅菌時或いは保存時に予め、20%程度まで炭酸ガスとして消失してしまうことが見込まれる。このため、かかる20%程度の炭酸ガスの消失は、混合時に一定の量として必ず消失するものであると見込まれるようにすれば常に、一定の重炭酸イオン濃度で、PH値が一定に成った医療用剤が得られるのである。例えば、母液の負電解質成分2mEq/L過剰で、PH調整剤内の重炭酸塩が収納室に最初10mEq/L相当量（母液に溶解した場合の仮定の濃度）であるとする。そして、医療用容器の蒸気滅菌処理により、収納室の重炭酸塩が9mEq/Lにまで減少し、1mEq/Lの水酸化塩等ができたときに、かかる医療用容器の隔離シール部を開封して母液と重炭酸塩を混ぜたとき、かかる混合液からは1mEq/Lに相当する重炭酸が炭酸ガスとなり、医療用溶液は8mEq/Lの重炭酸イオンを含む、一定のPH値の溶液として提供される。また、かかる医療用容器を更に長期間保存し、収納室の重炭酸塩が8mEq/Lにまで減少し、2mEq/Lの水酸化塩等ができたときに、かかる医療用容器の隔離シール部を開封して母液と重炭酸塩を混ぜたとき、炭酸ガスの発生はないが、かかる医療用溶液は8mEq/Lの重炭酸イオンを含む、一定のPH値の溶液として提供される。従って、上記陽電解質成分に対する負電解質成分の過剰量は、2~35mEq/Lの範囲、特に3~20mEq/L、更には6~15mEq/Lの範囲であることが望ましい。過剰量が上記範囲を下回れば、PH調整剤中の重炭酸塩の滅菌処理時或いは保存時における分解量以上の炭酸ガスを母液と混合したときに発生させることができず、重炭酸イオンが溶液中で不足し、混合した輸液剤或いは透析液の成分に悪影響を与える、PH値を狂わせるおそれがある。一方、過剰量が上記範囲を上回れば、炭酸ガスの発生量が多くなり医療用容器内が過大に膨張して不都合が生じる。

【0014】次に、本発明に係る医療用容器の製造方法を説明する。先ず、上記樹脂素材を用いて可撓性の容器本体を成形し、隔離シール部を形成した後、一の収納室に母液を充填する。隔離シール部に於けるピールシール部の形成は、それ自体公知の方法を採用することができる。例えば、容器本体の内層の樹脂の融点又はピカット軟化温度に基づいてヒートシール温度、ヒート時間等の条件を設定することにより、隔離シール部の上記剥離強度を得ることができる。収納室に上記母液を液密に充填した後、他の収納室に上記PH調整剤を充填して充填口を液密に閉じる。PH調整剤は無菌充填しても良く、また無菌保証を高めるために、上記PH調整剤を充填した後、母液及び容器本体と共に蒸気滅菌処理することがで

きる。滅菌温度は100~140℃、特に、105℃~120℃の範囲で高圧蒸気滅菌を行うことが望ましい。滅菌温度が上記範囲以下では母液の滅菌処理が十分になされないおそれがあり、また滅菌時間がかかり過ぎる不具合がある。上記範囲を上回る滅菌温度では、容器自体が軟化して変形し、また隔離シール部の剥離強度を変えてその機能を失わせるおそれがある。

【0015】このように構成した医療用容器にあっては、上記母液中の負電解質成分と陽電解質成分とのギャップを利用することにより、製造時及び保存時にPH調整剤である重炭酸塩が一部分解して炭酸ガスが喪失しても、かかる炭酸ガスは使用時における母液とPH調整剤との混合時に発生する炭酸ガス量を上回らないため、医療用容器内には一定のPH値を有し、且つ所定の重炭酸イオンを有した医療用剤を提供することができる。またPH調整剤をアルカリ性にして、母液のPH値をできるだけ低くしている。このため、母液は蒸気滅菌時、及びその後の保存時においても変色、変質等を起こすおそれがない。特に、糖類等が含まれていても変色、変質が生じにくい。一方、その使用に際しては、収納室を外側から押圧することにより、隔離シール部が剥離開放しPH調整剤が母液に無菌的操作で溶解する。このため、母液のPH値が上昇して最適値となるので、これを患者に投与或いは適用しても下痢、嘔吐、腎障害等を起こすおそれが少なくなる。更に、医療現場では、忙しさに忙殺され、隔離シール部を剥離開放しないで母液のみを患者に適用するミスが生じる場合がある。しかし、本発明に係る医療用容器では、PH調整剤の収納室に排出口が設けられているので、必ず隔離シール部を剥離開放して母液とPH調整剤とを混合しなければ、患者に点滴や適用できなくなっている。従って、医療用容器の操作上、輸液等の医療用剤を安全で、確実に提供した後、点滴等ができる。

【0016】請求項2記載の発明は、請求項1記載の医療用容器において、上記母液が輸液成分又は透析液成分であり、上記母液のPH値が5.5以下であり、上記母液に上記PH調整剤を溶解したときのPH値が6.5~8.0となることを特徴とする。PH調整剤をアルカリ性塩とし、上記母液に含まれるべき塩基を少なくして上記母液のPH値を5.5以下、より好ましくは5.0~2.0の範囲とすることにより、特に母液中に存在する糖類等が高圧蒸気滅菌中に変色等の変質を起こすおそれが少なくなる。上記母液に上記PH調整剤を溶解したときの輸液剤又は透析液剤のPH値が6.5~8.0、より好ましくは、7.0~7.5の範囲とすることにより、患者への投与或いは適用の際に、患者に下痢や嘔吐や腎障害や感染症等の併発のおそれが極めて少なくなる。

【0017】請求項3記載の本発明は、請求項2記載の医療用容器において、上記母液の輸液剤成分は更に複数

の収納室に区分されて収納されていることを特徴とする。糖類及びアミノ酸等と一緒に投与することを必要とする高カロリー輸液においては、糖類の溶液とアミノ酸との溶液を分けて蒸気滅菌する必要がある。このため、上記のように母液成分を更に分けて収納することが望まれる場合がある。そして、この場合、高カロリー輸液においては、糖溶液を含む母液成分のPH値を低くして、ブドウ糖溶液を安定に維持することができる。

【0018】請求項4記載の本発明は、請求項1記載の医療用容器において、上記母液及びPH調整剤が蒸気滅菌処理されていることを特徴とする。収納室内はPH調整剤は、無菌充填でも良いが、無菌保証を高めるために積極的に滅菌されていることが望ましい。収納室のPH調整剤の滅菌処理には、 γ 線、電子線等の照射滅菌処理でも良いが、より好ましくは、母液と共に蒸気滅菌処理することが望ましい。かかる滅菌処理によりPH調整剤である重炭酸塩はある程度分解するが、上述したように、使用時にあっては、重炭酸イオン及びPH値の一定した医療用剤を簡単に得ることができ、滅菌も極めて容易にできる。尚、蒸気滅菌処理は、100°C~140°C、特に、105°C~120°Cの範囲の温度で高圧蒸気滅菌することが望ましい。

【0019】請求項5記載の本発明は、請求項1~4の何れかに記載の医療用容器において、脱酸素剤と共にガスバリアー性包装体に密封包装されていることを特徴とする。脱酸素剤には炭酸ガス発生型があり、かかる脱酸素剤をガスバリアー性包装体内に収容すると、包装体が炭酸ガス雰囲気となり、PH調整剤の収納室中の重炭酸塩の分解を保存中、特に蒸気滅菌中に極力防止することができる。脱酸素剤としては、アスコルビン酸、カテコール系化合物を主体とした有機系のもの、或いは鉄等の金属及びハロゲン化金属からなる粉末状のものなどがある。具体的には、商品名「エーシレス」(三菱瓦斯化学株式会社)やその他のメーカー等から市販されているものである。脱酸素剤としては、酸素吸収のみ行うもの、酸素を吸収して炭酸ガスを発生するもの等があるが、炭酸ガスを発生するものが望ましい。具体的なガスバリアー性包装体としては、包装壁が殆ど、又は全くガスを透過させないアルミニウム等の金属層や酸化珪素、酸化マグネシウム、酸化チタン等の無機蒸着層を有するもの、また、ポリ塩化ビニリデン、ポリテトラフロロエチレン、ポリ3フッ化エチレン、塩酸ゴム、ポリエチレン、ポリプロピレン等のように水蒸気バリアー性の高い樹脂層を有するものである。包装体におけるガスバリアー性層の酸素透過量は40cc*20μ/m²*day*atm(温度:20°C)以下、特に、30cc*20μ/m²*day*atm以下、また好ましくは5cc*20μ/m²*day*atm以下、更には1cc*20μ/m²*day*atm以下であることが望ましい。包装体におけるガスバリアー性層の炭酸ガス透過量は、200cc*20

$\mu/m^2 * day * atm$ (温度:25°C)以下、特に、100cc*20μ/m²*day*atm以下、また好ましくは10cc*20μ/m²*day*atm以下、更には1cc*20μ/m²*day*atm以下であることが望ましい。

【0020】請求項6記載の本発明は、上記PH調整剤が充填される収納室は乾燥剤と共に水蒸気バリアー性包装体に密封包装されていることを特徴とする。PH調整剤の重炭酸塩が固体の乾燥物であれば懸濁液など場合より長期保存が可能となって好ましい。従って、このような乾燥物を長期間安定に保つためには、上記PH調整剤の収納室を水蒸気バリアー性包装体で覆っておくことが望ましく、かかる場合、重炭酸塩の加熱滅菌時等の分解を防止することができる。又は炭酸塩からなることを特徴とする。乾燥剤としては、それ自身吸湿性の強い物質であって化学的乾燥剤でも物理的乾燥剤でも良い。好ましい乾燥剤としてはシリカゲル、活性アルミナ、塩化カルシウム、モレキュラーシーブ等の多孔質構造物等がある。具体的な水蒸気バリアー性包装体としては、包装壁が殆ど、又は全くガスを透過させないアルミニウム等の金属層や酸化珪素、酸化マグネシウム、酸化チタン等の無機蒸着層を有するもの、また、ポリ塩化ビニリデン、ポリテトラフロロエチレン、ポリ3フッ化エチレン、塩酸ゴム、ポリエチレン、ポリプロピレン等のように水蒸気バリアー性の高い樹脂層を有するものである。包装体における水蒸気バリアー性層の透湿量は、15g/m²*day(温度:40°C、90%RH、30μm当たり)以下、特に、5g/m²*day以下、また好ましくは1g/m²*day以下であることが望ましい。

【0021】

【実施例】以下、本発明に係る医療用容器の好ましい実施例を添付図面を参照しながら詳述する。図1は本発明に係る医療用容器の第一実施例の正断面図である。図2は第一実施例の医療用容器の使用時の正断面図である。図3は第一実施例の医療用容器の変形例を示す正断面図である。

【0022】本実施例に係る医療用容器1は、図1及び図2に示す如く可撓性壁を有する樹脂素材からなり且つ排出口2を具備し、内部に母液3とPH調整剤4とが分けて充填される。そして、医療用容器1は上記母液3とPH調整剤4とは隔離シール部5で隔離されたそれぞれの収納室6、7に充填され、上記隔離シール部5は使用時に剥離開放しうるピールシール部で形成され、また、上記母液3中には負電解質成分が陽電解質成分に対して2~35mEq/Lの範囲(但し、分解性の負電解質成分或いは陽電解質成分を除く。)で過剰に含有され、且つPH調整剤4として重炭酸塩が含有されている。

【0023】第一実施例に係る医療用容器1を更に詳しく説明すると、医療用容器1は図1及び図2に示す如

く、インフレーション成形した透明で柔軟な可撓性樹脂シートを所定の大きさに裁断して裁断端部1A、1Bが熱溶着シールされて成形されている。シートは肉厚が250μmで、内層が厚み50μmの直鎖状低密度ポリエチレンとポリプロピレンとのブレンド物で、外層が厚み200μmの低密度ポリエチレンの二層構造からなる。直鎖状低密度ポリエチレンは融点が126°Cで、ポリプロピレンは融点が160°Cである。また、内層は直鎖状低密度ポリエチレンとポリプロピレンとを65:35の割合でブレンドしたものである。端部シール部1A、1Bは固着シール部で殆ど剥離せず、剥離しようとするとシートの破断が生じる非剥離シール部である。医療用容器1は隔離シール部5によってPH調整剤4の収納室6と母液3の収納室7により区分されている。隔離シール部5は剥離開封可能なシール部として形成され、母液3の収納室7を0.2Kgf/cm²以上で圧迫した時に剥離開封する。端部シール部1Aには排出口2が設けられている。排出口2は樹脂製の排出ポート21と排出ポート21の開口を閉止するゴム栓22とからなり、ゴム栓22に点滴用針8が刺通されるようになっている。

【0024】図2に示す如く、本実施例の医療用容器1には使用時に母液3とPH調整剤4と混ぜたときに輸液用剤9が提供される。母液は、塩化ナトリウム10.2.0mmol/L、塩化カリウム4.0mmol/L、塩化カルシウム1.5mmol/L、乳酸4.5mmol/L及びグルコース5%重量の濃度で収納室7内に1リットル収納されている。従って、陽電解質に対する負電解質の過剰量は4.5mEq/Lとなっている。また母液のPH値は2.9~3.0に調整されている。一方、PH調整剤4は、液1リットルに溶解したときの濃度が重炭酸ナトリウム28mmol/L相当量になる重炭酸塩の乾燥物が収納されている。母液3及びPH調整剤4は収納室6、7内で密封収納されて、医療用容器1と共にオートクレーブ滅菌処理が成されている。

【0025】次に、本実施例の医療用容器1の製造方法について簡単に説明する。先ず、インフレーション成形した上記樹脂シートを所定の長さに裁断し、樹脂シートの中間部に隔離シール部5を形成する。隔離シール部5のヒートシール温度は140°Cで12秒間行う。かかるヒートシール温度条件では樹脂シートの内層のポリプロピレンが十分に溶融しないため剥離可能なシール部として形成される。次に、裁断された一端部1Aを熱溶着シールする。ヒートシール温度は170°Cで、5秒間行い、互いの端縁を固着シール部とする。尚、かかるヒートシールの際に端縁に排出ポート21を取り付ける。樹脂シート内を熱溶着シールする。洗滌、乾燥する。ヒートシール温度は170°Cで、5秒間行い、互いの端縁を固着シール部として容器本体を製造する。次に、排出ポート21から上記PH調整剤4を収納室6に無菌充填し、充填後、排出口16をゴム栓22で液密に閉じる。母液3

及びPH調整剤4を容器本体と共にオートクレーブ滅菌処理する。滅菌温度を115°Cで行う。尚、滅菌後、水蒸気バリアー性フィルムからなる包装体で収納室6のみを包装すると共に、その包装体内に乾燥剤を入れ、更に、全体をガスバリアー性フィルムからなる包装体で医療用容器1の全体を包装し、包装体内に脱酸素剤を収納して長期保存に付する。

【0026】このように構成された本実施例の医療用容器1にあっては、収納室7の母液3はPH値が5.5以下であるため、その製造時、及び保存時において糖類等の変色、変質を起こすおそれがない。医療用容器1を使用する場合、先ず、収納室7を押圧して隔離シール部5を剥離開放し、収納室6と収納室7とを連通する。これにより、母液3中にPH調整剤4が溶解し、医療用容器1内に輸液用剤9が生じる。医療用容器1を40°Cに1か月間置いたもと、医療用容器1を室温に1カ月間置いたものとし、これ等の隔離シール部5を剥離開放してそれぞれの輸液剤9を得て、共に以下の成分分析結果がなされた。ナトリウムイオン130mEq/L、カリウムイオン4mEq/L、カルシウムイオン3mEq/L、クロールイオン109mEq/L、重炭酸イオン23.5~24.0mEq/L、乳酸イオン4.5mEq/L及びグルコース5重量%であり、PH値は7.2~7.4であった。従って、母液3とPH調整剤4とを混合した輸液用剤9は、PH値が6.5~7.5の範囲にあるため、患者に投与しても下痢、嘔吐、腎障害等を起こすおそれが少なくなる。また、重炭酸塩等をPH調整剤4とすることにより、輸液用剤9に重炭酸を電解質として含めることができる。更に、保存時、重炭酸はPH調整剤4として母液3とは区別してアルカリ性の状態に存在するため、長期間安定な状態に置くことができ、従来のように、母液に存在するために炭酸ガスに容易に変化して消失を起こすおそれがない。更に、母液3中の負電解質成分と陽電解質成分とのギャップを利用することにより、製造時及び保存時にPH調整剤4である重炭酸塩が一部分解して炭酸ガスが喪失しても、かかる炭酸ガスは使用時における母液3とPH調整剤4との混合時に発生するロス用の炭酸ガス量を上回らないため、医療用容器1内には一定のPH値を有し、且つ所定の重炭酸イオンを有した輸液剤9を提供することができる。このような重炭酸を含む医療用容器1の使用により、患者は、体内でのPH値が維持され、従来のものと相違してアシドーシス等の電解質異常を生じることがない。また、重炭酸の電解質量の添加割合に応じて酢酸や乳酸等の電解質を少なくなくできるため、体内に直接重炭酸が作用し、体内中の重炭酸濃度を一定とすることができます。

【0027】図3は、第一実施例の変形例を示す医療用容器31である。医療用容器31は体内的投与液として用いられる電解質液が収容された医療用容器、特に高張糖質液からなり、中心静脈経路より投与される高カロリ

一輸液剤の医療用容器である。かかる医療用容器31内には3つの室32、33、34に分かれ、室32と室33と及び室33と室34との隔離シール部35、36の全部はピールシール部で形成され、第一室32には第一母液41が収納されて容器と共に蒸気滅菌がなされ、第二室33には第二母液42が収納され蒸気滅菌が成されている。また、排出口37が設けられた第三室34にはPH調整剤43が無菌充填されている。第一母液41、第二母液42及びPH調整剤43が混合すると高カロリー輸液用剤となる。高カロリー輸液用剤は中心静脈から投与され、糖質が10乃至50重量%、特に15乃至30重量%の範囲で含まれる高カロリー輸液剤である。かかる輸液剤は、腸管などの大量切除、小腸病変、重症下痢症などの患者に栄養補給を目的として行われる。糖質は、主にブドウ糖が用いられるが、ブドウ糖の他には、フルクトース、キシリトース、ソルビトース等も用いられる。高カロリー輸液用剤には、糖質の他に適宜電解質が含有され、電解質としては、Na（ナトリウム）、K（カリウム）、Cl（クロール）、Ca（カルシウム）、Mg（マグネシウム）等が挙げられる。また、必要により、Zn（亜鉛）、P（リン）、Fe（鉄）、Cu（銅）等の微量金属類、及びクエン酸、グルコン酸、酢酸（アセテート類）、乳酸（ラクテート類）等の有機酸も添加される。これらの電解質及び有機酸は、塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、グルコン酸塩、グリセロリン酸塩として用いられ、Caにあっては、グリセロリン酸塩として用いられる。また、沈殿などを生じないようにP供給を十分にするために、多価アルコール又は糖のリン酸エステルなどが用いられる。また、高カロリー輸液用剤には、糖質以外に、三大栄養素であるアミノ酸製剤が含まれている。

【0028】第一母液41は上記糖質と電解質との母液成分からなる。但し、母液中の陽電解質に対する負電解質の過剰量は、第1実施例と同様に配合される。PH調整剤43は懸濁した重炭酸塩が第1実施例と同様に含まれている。第二母液42はアミノ酸製剤である。アミノ酸製剤としては、必須アミノ酸（E）と非必須アミノ酸（N）とか配合され、その配合比はほぼ1程度に維持される。またアミノ酸投与は十分量の糖質と併用投与することが必要であり、アミノ酸中の窒素1gに対する投与カロリー量の割合は150～200を目標としている。また、肝性昏睡に陥った患者には分岐鎖アミノ酸製剤が投与される。アミノ酸製剤は、輸液剤中に0.5～1.5、特に1～10重量%で含有することが望ましい。アミノ酸は、グリシン、L-アラニン、L-プロリン、L-アスパラギン酸、L-セリン、L-チロシン、L-グルタミン酸、L-システイン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプト

ファン、L-アルギニン、L-ヒスチジン等がある。アミノ酸は、遊離アミノ酸だけでなく、その無機塩類、有機塩類、生体内で加水分解可能なエステル、2以上のペプチド等のようにダイマーとして使用される場合もある。PH調整剤43は第一実施例と同様に懸濁して重炭酸ナトリウムが無菌充填されている。このように構成される医療用容器31においては、第一実施例と同様な作用効果を奏する他に、糖類とアミノ酸類とが区分して配されるため、メイラード反応を起こすことがない。上記各実施例では、医療用容器を輸液用剤或いは透析液に用いたが、臓器保存液等に用いても良い。上記各実施例では、インフレーション樹脂シートから容器本体を形成したが、可撓性で透明性を有する限り、プレー成形物、射出成形物、真空成形物等であっても良い。

【0029】

【発明の効果】以上説明したように本発明に係る医療用容器によれば、可撓性壁を有する樹脂素材からなり且つ排出口を具備し、内部に母液とPH調整剤とが分けて充填される医療用容器であって、上記母液とPH調整剤とは隔離シール部で隔離されたそれぞれの収納室に充填され、上記隔離シール部は使用時に少なくとも一部を剥離開放しうるピールシール部で形成され、また、上記母液中には負電解質成分が陽電解質成分に対して2～35mEq/Lの範囲（但し、分解性の負電解質成分或いは陽電解質成分を除く。）で過剰に含有され、且つPH調整剤として重炭酸塩が含有されているので、腎障害、下痢、嘔吐等の生じることがなく、また投与時のPH値も高く維持できる輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存剤等の医療用剤が充填された医療用容器とすることができます。また、アンドーシス等の電解質異常等を起こすことのない輸液用剤、透析液用剤、及び臓器保存剤等の医療用剤が充填された医療用容器とすることができます。更に操作上、容器内に上記の好ましい医療用剤を安全で、確実に提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明に係る医療用容器の第一実施例の正断面図である。

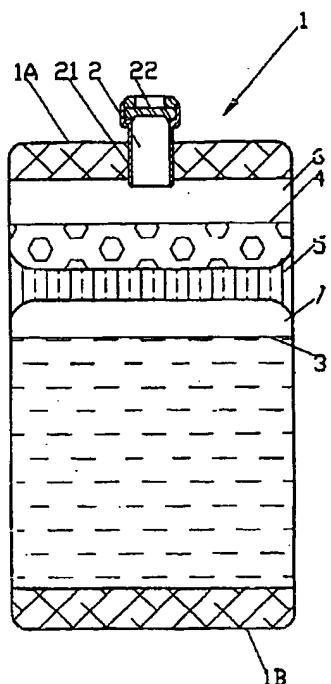
【図2】図2は第一実施例の医療用容器の使用時の正断面図である。

【図3】図3は第一実施例の医療用容器の変形例を示す正断面図である。

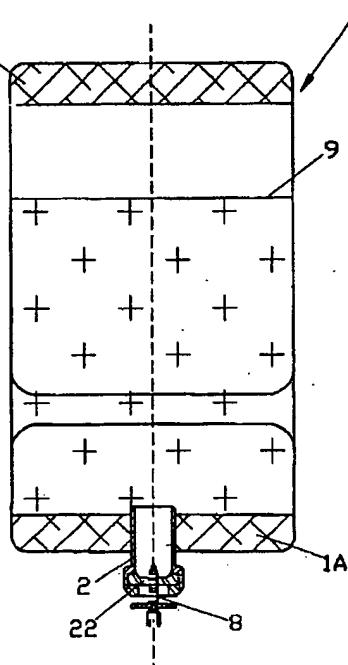
【符号の説明】

1、31、51	医療用容器
1A、1B	端縁シール部
2	排出口
3	母液
4	PH調整剤
5	隔離シール部
6、7	収納室

【図1】



【図2】



【図3】

